

## 特許庁

特許出願公告

16 E 432.

## 特許公報

昭37-7238

公告 昭37.7.5 出願 昭34.6.15 特願 昭34-19251

発明者 谷田博 大阪市阿倍野区万代西1の33

出願人 塩野義製薬株式会社 大阪市東区道修町3の13

代理人 弁理士 稲谷 安外2名

(全2頁)

## 新規第3級アミノキノリンの製造法

## 発明の詳細なる説明

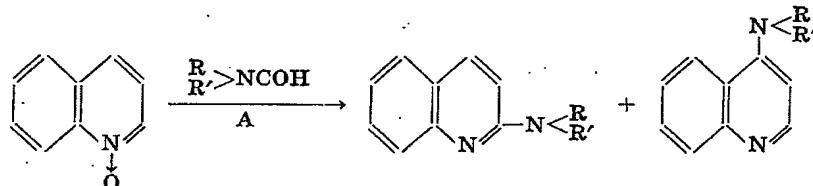
本発明はキノリンの2位又は4位にN-アルキル-N-フェニルアミノ基を導入する方法に關し、その目的とする所は従来知られている方法でこのアミノ化反応を行うとすれば数工程を経なければならないが、これを一工程で一挙に行わんとするにある。

従来、キノリンのジ置換アミノ誘導体を製するには、キノリンをN-オキシド体とした後2位の場合は、2位オキシ置換体を経て2位ハロゲン置換体に変じ、次いでN-オキシドを還元した後ハロゲンをジ置換アミノ基と置換することにより又4位の場合には4位ニトロ置換体を経て4位ハロゲン置換体に変じ、次いでN-オキシドを還元した後ハロゲンをジ置換アミノ基と置換することにより製する。

\* 言つた如きな方法が採用されていたのであつてキノリン若しくはキノリン-N-オキシドに直接ジ置換アミノ基を導入する方法は全く知られていない。

然るに本発明者は先に一連のキノリン系化合物合成研究の途次、キノリン-N-オキシドをアリールスルホン酸ハロゲニドの存在下にN-ジアルキルホルムアミドと加熱することにより、キノリンの2位又は4位にジアルキルアミノ基が導入せられ、且同時にN位酸素原子が脱離することを知つたが(特公昭36-17464号)、更に本反応に使用するホルムアミドとしてN-アルキル-N-フェニルホルムアミド、例えばメチルホルムアニリドの如きのものを使用しても本反応が円滑に進行することを見出した。

本発明方法を式示すれば次の通りである。



(式中、Rはアルキル基、R'はフェニル基、Aはアリールスルホン酸ハロゲニドを表わす。)

## 実施例

本発明方法の原料物質はキノリン-N-オキシドであり他方ジ置換ホルムアミドとしては、N-アルキル-N-フェニルホルムアミド、例えばメチルホルムアニリド、エチルホルムアニリドなどが例示され得る。

結合剤としてのアリールスルホン酸ハロゲニドは本発明方法実施上不可欠のものであつて、ベンゼンスルホン酸クロリド又はp-トルエンスルホン酸クロリドの使用が一般的である。

又触媒として弗化硼素を添加すれば、反応を一層円滑に進行せしめ得る。

本発明方法に於てはN-ジ置換ホルムアミドが反応溶媒を兼ねるので、特に溶媒を添加するには及ばない。尚水の存在は本反応の収率を低下せしめるので、成可く無水状態で反応を行わせることが望ましい。反応成績体はクロマトグラフィーによつて容易に分離し得る。

斯くして得た、新規な第3級アミノキノリン誘導体は医薬品並に工業化学薬品合成中間体として有用な物質であつて、本発明方法はこれ等の物質を、従前の如き迂遠な方法に依らず、直接的且容易に然も良好な収率を以つて得る方法を供する点に工業的意義を有するものである。

新たに蒸留精製したキノリン-N-オキシド960mgをN-メチルホルムアニリド20gに溶解し、p-トルエンスルホン酸クロリド1.37gを加えた後弗化硼素エチルエーテル700mgを加え、先ず130~135°Cに1時間、更に140~145°Cに0.5時間加熱する。この間、盛に一酸化炭素を放出して反応が進行する。反応後過剰のN-メチルホルムアニリドを減圧下に留去し、残留する油状物に10%アンモニヤ水及びクロロホルムを加えて振盪する。クロロホルム層を分離し、更に8%苛性カリ水溶液で洗滌後、炭酸カリにして乾燥する。クロロホルムを留去後、残渣を5%塩酸に溶解しこれをエーテルにて洗滌し、塩酸層を炭酸カリにアルカリ性に変じた後、エーテルで抽出する。抽出エキスを注意して、アルミナ・カラムに通すれば、最初に石油エーテルベンゼンにより流出する部分より、2-(N-メチルアミノ)キノリン480mgを無色液体として得る沸点135~140°C/0.1mmHg。本品のピクラートは酢酸エチルより再結晶すれば融点167~168°Cの黄色斜方晶となる。

元素分析 C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>·C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub>

計算値 C 57.02 H 3.70 N 15.11

実測値 C 56.77 H 3.99 N 14.98

(本品は別途に合成した2-(N-メチルアミノ)キ

ノリンのピクラーと混融するも融点の降下を見ない。)

次いで、ベンゼンにより流出する部分より、4-(N-メチルアニリノ)-キノリン310mgを微黄色液体として得る。沸点150~160℃/0.1mmHg。本品のピクラーとアルコールより再結晶すれば融点177~179℃の黄色針状晶となる。

元素分析 C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub> • C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>O<sub>7</sub>N<sub>3</sub>

計算値 C 57.02 H 3.70 N 15.11

実測値 C 51.17 H 3.92 N 14.94

(本品は別途に合成した4-(N-メチルアニリノ)-キ

ノリンと混融するも融点の降下を見ない。)

#### 特許請求の範囲

アリスルホン酸ハロゲニドの存在下にキノリン-N-オキシドとN-アルキル-N-フェニルホルムアミドを反応させて、N位酸素の脱離と同時にキノリン核の2位又は4位にN-アルキル-N-フェニルアミノ基を導入することを特徴とする新規第3級アミノキノリンの製造法。

#### 附記

1. 触媒として沸化硼素を添加する特許請求の範囲記載の方法。